

Vol. 4 No. A

QUIMICA HOY

Chemistry Sciences

Revista de la Universidad Autónoma de Nuevo León
a través de la Facultad de Ciencias Químicas

Julio - Septiembre de 2014

ISSN 2007-1183



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

SIMPOSIO NACIONAL CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOMEDICINA



Revista Química Hoy



@QuimicaHoy



·Visión·
2020
UANL

Experiencias en el diseño de fármacos asistido por computadora: de la mesa de cómputo a la síntesis orgánica y de regreso

Antonio Romo Macillas^{a *}

^aFacultad de Química, Universidad Autónoma de Querétaro, Querétaro, Qro. 76010, Mexico

*E-mail: romtono@comunidad.unam.mx

Palabras clave: Síntesis orgánica, diseño de fármacos, modelado molecular.

1. Introducción

Se nombra Diseño de Fármacos Asistido por Computadora al grupo de técnicas computacionales usadas como herramientas para el descubrimiento de nuevos agentes con actividad biológica. Su uso tiene como consecuencias directas el ahorro de recursos, el menor tiempo en el ciclo de descubrimiento-optimización de nuevos fármacos, así como la menor generación de residuos.

En este trabajo se enumeran diferentes técnicas computacionales y su relación con la síntesis orgánica de varias sustancias con diferente perfil farmacológico, como por ejemplo agentes antiparasitarios, antiepilépticos y vasodilatadores.

2. Diseño de fármacos basado en la diana biológica

Estas técnicas se utilizan cuando se conoce la estructura de la diana biológica con la cual va a interactuar el futuro fármaco, conocida como acoplamiento molecular o *docking*. Utilizando esta técnica se diseñaron derivados benzoazólicos como inhibidores de la enzima triosafosfato isomerasa (TIM) del parásito *T. cruzi*, agente causal de la tripanosomiasis americana. El acoplamiento molecular considera a la diana biológica como una entidad rígida, por lo que los modelos derivados de esta metodología serán limitados por esta consideración; sin embargo, actualmente hay programas que permiten considerar residuos móviles dentro del cálculo. Teniendo en cuenta lo anterior, se refinó el diseño de derivados benzoazólicos [1] y se observó que, considerando los residuos móviles del sitio de unión identificado, se mejoró la correlación entre la puntuación del acoplamiento molecular y la actividad enzimática in-vitro.

La dinámica molecular es una técnica computacional que describe el movimiento de un sistema a lo largo de un tiempo de simulación determinado. Utilizando esta técnica se corroboró que la elección de residuos para el acoplamiento molecular semirígido-flexible fue apropiada a la evolución dinámica del sistema TIM-benzoazoles [2].

La conjunción de estas técnicas se está aplicando actualmente en la búsqueda de activadores de la NO

sintasa endotelial para su uso como vasodilatadores. Las moléculas líder son compuestos aislados de productos naturales que han demostrado activar la producción de NO a través de esta enzima.

3. Diseño de fármacos basado en ligandos

Estas técnicas se utilizan cuando no se conoce la estructura de la diana biológica con la cual va a interactuar el futuro fármaco y a su vez se cuenta con una batería de compuestos que presentan la misma actividad bajo, posiblemente, el mismo mecanismo. Dentro de estas técnicas contamos con el análisis farmacofórico y las relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR).

El análisis farmacofórico se realiza para identificar las características estructurales que le confieren la actividad farmacológica a un grupo de compuestos. Mediante este análisis se rediseñaron los compuestos bencimidazólicos inhibidores de la TIM para una nueva generación de compuestos con posible mejor capacidad inhibitoria [2]. De la misma forma, usando el análisis farmacofórico se propuso el reposicionamiento de bencimidazoles inhibidores de la bomba de protones como compuestos antiprotazoarios [3].

Cuando estos análisis se hacen de forma cuantitativa, se conocen como relaciones cuantitativas estructura-actividad. Contando con una serie de compuestos con actividad biológica evaluada bajo el mismo modelo, se pueden hacer análisis cuantitativos de la aportación de características estructurales a la actividad biológica de una estructura base. Bajo este modelo se logró identificar las características estructurales para mejorar la estructura de purincarbonitrilos como inhibidores de la cruzaina, proteína relevante en *T. cruzi* [4].

4. Integración de técnicas computacionales

Contando con información suficiente, se puede aplicar una o varias de estas técnicas para la resolución de nuevos problemas. Un caso es el diseño de nuevos agentes antiepilépticos usando como diana biológica la inhibición del receptor SV2A, donde se construyeron el modelo farmacofórico y la estructura del receptor, se realizó acoplamiento molecular de ligandos conocidos y finalmente se diseñaron nuevos compuestos con gran potencial de ser afines a este receptor.



5. Comentarios finales

El Diseño de Fármacos es un proceso iterativo donde las técnicas computacionales ayudan a hacer el proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos con mayor eficiencia. Sin embargo, al obtenerse modelos, éstos siempre tendrán que tener el respaldo experimental que se obtiene de la síntesis orgánica y evaluación farmacológica.

6. Referencias

1. Romo-Mancillas, A.; *et al.* J. Mol. Graph. Mod. **2011**, 30, 90-99.
2. Romo-Mancillas, A. Tesis Doctoral. Diseño por acoplamiento molecular, síntesis de derivados del bencimidazol y pruebas de inhibición selectiva de la enzima Trisoafosfato isomerasa. México, D.F., Marzo de 2014.
3. Pérez-Villanueva, J., Romo-Mancillas, A.; *et al.* Bioorg. Chem. Med. Lett. **2011**, 21, 7351-7354.
4. Méndez-Lucio, O.; *et al.* MedChemComm **2011**, 2, 1058-1065